

JULKAISTU NUMEROSSA 3/2012
TEEMAT

Geenitestit voivat auttaa lääkehaittojen ehkäisyssä

Annikka Kalliokoski



Ihmisen perimän vaihtelu voi osaltaan selittää, miksi tietty henkilö saa haittavaikutuksen tietyistä lääkkeistä. Suomessa on jo kliinisessä käytössä geenitestejä, joista on hyötyä lääkehoitojen valinnassa. Esimerkiksi HIV-lääke abakaviiriin liittyvän yliherkkyysreaktion todennäköisyys voidaan arvioida ennen hoitoa tehtävän geenitestin avulla.

Lääkkeiden vaikutuksissa on usein huomattavia yksilöiden välisiä eroja, jotka voivat johtua esimerkiksi potilaan iästä, sairauksista ja lääkkeiden yhteisvaikutuksista. Myös potilaan perintötekijät voivat vaikuttaa merkittävästi lääkehoitojen tehoon ja turvallisuuteen.

– Meillä on jo nykyään käytössämme keinoja perintötekijöiden vaikutusten ennakoimiseksi lääkehoidossa, kertoo farmakogenetiikan professori Mikko Niemi Helsingin yliopistosta. Tiettyihin lääkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia voidaan joko estää tai selvitellä tekemällä geenitesti (taulukko 1).

Niemen mukaan on ilmeistä, että jo muutamien vuosien kuluttua lääkevaikutuksiin liittyviä perintötekijöitä voidaan tutkia nykyistä paljon kattavammin ja useammilta potilailta. Tämä johtuu molekyyli-genetiikan menetelmien kehittymisestä ja halpenemisesta.

– Toisaalta ennakoivan geenitestin tekeminen ei saisi tuodittaa lääkäriä ja potilasta väärään turvallisuudentunteeseen, hän korostaa. Geenitestin tuloksesta huolimatta potilasta ja lääkettä pitää seurata tavalliseen tapaan.

CYP-entsyymien perinnöllinen vaihtelu

Sytokromi P450 (CYP) -entsyymeistä CYP2D6:n perinnöllinen vaihtelu on ollut pisimpään tunnettu. Suurin osa suomalaisista (65–80 %) on perinnöllisistä syistä niin kutsuttuja nopeita CYP2D6-metabolioijia (Niemi ja Kalliokoski 2009). Sekä hitaita että erittäin nopeita metabolioijia on kumpiakin noin 5–10 % väestöstä.

Esimerkiksi trisyklisen masennuslääkkeen amitriptyliinin annostarve vaihtelee merkittävästi CYP2D6-genotyypin perusteella (Raaska ym. 2008). Hitaille metabolioijille riittää puolet nopeiden metabolioijien annoksesta, ja erittäin nopeille metabolioijille tarvitaan 1,5–2-kertainen annos nopeisiin metabolioijiin verrattuna, jotta päästäisiin hoitotasolle.

Kodeiini ja tramadoli ovat aihiolääkkeitä, joiden aktiivinen metaboliitti syntyy CYP2D6-välitteisesti. Hitaille CYP2D6-metabolioijilla aktiivista metaboliittia syntyy lääkeannoksen jälkeen vähemmän kuin nopeilla metabolioijilla ja lääkkeiden kipua lievittävä teho voi jäädä riittämättömäksi.

Myös CYP2C9-entsyymien perinnöllisellä vaihtelulla on vaikutusta monien lääkkeiden pitoisuuksiin ja poistumiseen elimistöstä. Hitaita CYP2C9-metabolioijia on 1–2 % suomalaisista. Heillä esimerkiksi fenytoiinin pitoisuudet elimistössä ovat suurempia kuin nopeilla CYP2C9-metabolioijilla. CYP2C9:n perinnöllinen vaihtelu voi vaikuttaa myös fenytoiiniin liittyvien lääkeyhteisvaikutusten ilmenemiseen.

Hitaille CYP2C9-metabolioijilla varfariiniin poistuminen elimistöstä kestää erityisen kauan, jolloin

INR-tason vakiinnuttamiseen saattaa kulua jopa viikkoja. Heillä on lisäksi suurentunut vakavien verenvuotojen vaara. Myös K-vitamiiniepoksidireduktaasin alayksikköä 1 (VKORC1) koodaavan geenin perinnöllinen vaihtelu vaikuttaa varfariinin annostarpeeseen.

Ehkäisytabletteihin liittyvään tukosvaaraan vaikuttavat monet tekijät

Hyytymistekijöitä V ja II (protrombiini) koodaavien geenien tietyt muutokset liittyvät suurentuneeseen veritulpan vaaraan niillä naisilla, jotka käyttävät ehkäisytabletteja tai muita hormonaalisia ehkäisykeinoja.

Sisätautiopin professori Risto Kaaja Turun yliopistosta kertoo, että geenimuutosten lisäksi ehkäisytabletteihin liittyvä tukosvaara suurenee iän myötä. Vaaraa suurentavat myös lihavuus, pitkäaikainen liikuntakyvyn aleneminen ja tupakointi.

– Jos naisella on ollut itsellään laskimotukos ilman selittävää tekijää tai suvussa on laskimotukostaipumus, tulisi ennen hormonaalisen ehkäisyn aloittamista tehdä tarvittavat hyytymistekijätutkimukset, joihin kuuluu paljon muitakin tutkimuksia kuin geenitestit, toteaa Kaaja.

Hyytymistekijätutkimukset pitäisi myös tehdä, jos naisella on joko ollut valtimotukos tai jos hänellä on suuri vaara sairastua valtimotukokseen esimerkiksi hankalan aurallisen migreenin tai SLE:n vuoksi.

Kaaja suhtautuu kielteisesti kuluttajille tarjottaviin geenitesteihin, koska ne eivät yksinään kerro riittävästi tukosvaarasta.

– Geenitestitulokset vaativat asiantuntijan tulkintaa. Ilman asiantuntijan apua testin tehneet voivat vetää liian pitkälle meneviä johtopäätöksiä, painottaa Kaaja.

HLA-järjestelmän perinnöllinen vaihtelu selittää lääkeyliherkkyyksiä

HL-antigeenit (HLA, human leukocyte antigen) ovat elimistön puolustusmekanismiin kuuluvia solujen pintaproteiineja. Tiettyihin HLA-alleeleihin voi liittyä taipumus sairastua autoimmuunitauteihin, kuten selkärankareumaan tai keliakiaan. HLA-alleelit liittyvät myös joihinkin lääkeaineilyherkkyyksiin.

HIV-lääke abakaviiri aiheuttaa vaikean yliherkkyyksireaktion jopa 60 %:lle potilaista, joilla on HLA-B*5701-alleeli (Mallal ym. 2008). Jos potilaalla ei ole tätä alleelia, on yliherkkyyksireaktion vaara pieni.

Tiettyihin HLA-alleleihin liittyy myös suurentunut riski saada ihon yliherkkyysoireita karbamatsepiinihoidon aikana (McCormack ym. 2011) tai maksavaurio amoksisilliini-klavulaanihappohoidon aikana (Lucena ym. 2011) (taulukko 1).

Taulukko 1. Suomessa käytössä olevia geenitestejä, jotka voivat auttaa lääkehaittojen ehkäisyssä tai selvittelyssä.

Geenitesti	Tutkittavan geenin tuote	Lääke
CYP2C9	CYP2C9	Fenytoliini
CYP2C9 ja VKORC1	CYP2C9 ja K-vitamiiniepoksidireduktaasin alayksikkö 1	Varfariini
CYP2D6	CYP2D6	Esimerkiksi trisykliset masennuslääkkeet, kodeiini, tamoksifeeni
FV ja FII	Hyttymistekijät V ja II (protrombiini)	Ehkäisytabletit
HLA-A(*3101)	HLA-proteiini	Karbamatsepiini
HLA-B(*5701)	HLA-proteiini	Abakaviiri
HLA-DRB1(*1501)-DQB1(*0602), HLA-A(*0201) ja HLA-B(*0702)	HLA-proteiineja	Amoksisilliini + klavulaanihappo
KCNQ1 ja KCNH2	Sydänlihaksen kaliumkanava	QT-aikaa pidentävät lääkkeet
SLCO1B1	OATP1B1 (orgaanisten anionien transportteri-polyptidi 1B1)	Statiinit
TPMT	Tiopuriini-S-metyylitransferaasi	6-merkaptopuriini ja atsatiopriini

Synnynnäisen pitkän QT-oireyhtymän syy selviää geenitestillä

Synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä (LQTS) on perinnöllinen sairaus, johon voi liittyä jopa hengenvaarallisia rytmihäiriökohtauksia (kääntyvien kärkien kammiotakykardia). Oireyhtymää sairastavan tulee välttää QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä, koska ne lisäävät rytmihäiriöiden vaaraa.

Synnynnäinen LQTS johtuu sydänlihassolujen ionikanavien rakenteita koodaavien geenien mutaatioista (Swan 2012). Nämä mutaatiot voidaan oireyhtymän epäilyn yhteydessä selvittää geenitesteillä (taulukko 1).

SLCO1B1-geenin perinnöllinen vaihtelu liittyy statiinien lihashaittoihin

SLCO1B1-geeni koodaa maksasoluissa esiintyvää OATP1B1-kuljetusproteiinia (orgaanisten anionien transportteripolypeptidi 1B1). SLCO1B1:n yleinen geenimuutos 521T>C heikentää OATP1B1:n kuljetustoimintaa.

Terveillä koehenkilöillä, joilla on CC-genotyyppi, altistus simvastatiinihapolle (simvastatiinin aktiivinen muoto) oli noin 3-kertainen verrattuna niihin koehenkilöihin, joilla on TT-genotyyppi (Pasanen 2006). Niillä potilailla, joilla on CC-genotyyppi, oli suurempi vaara saada lihashaittavaikutuksia suuriannoksen simvastatiinihoidon aikana (SEARCH Collaborative Group 2008).

Suomalaisista noin 4 %:lla on CC-genotyyppi. SLCO1B1-genotyyppi vaikuttaa simvastatiinin lisäksi myös atorvastatiinin, pravastatiinin ja rosuvastatiinin pitoisuuksiin. SLCO1B1-geenitestin tekemisestä saattaisi potilas hyötyä erityisesti silloin, kun suunnitellaan statiinin annoksen suurentamista maksimiannokseen.

Geriatrian professori Timo Strandberg Helsingin ja Oulun yliopistoista ei kannata SLCO1B1-genotyypin testaamista automaattisesti jokaiselta statiinin käyttäjältä ennen lääkkeen aloitusta.

– Harkitsisin kyseisen testin tutkimista henkilöltä, joka saa statiinihoidon aikana esimerkiksi lihaskivertä, eikä oikein tiedetä, mistä ne johtuvat, linjaa Strandberg.

Hän suhtautuu myös kuluttajille suunnattuihin geenitesteihin varauksella, koska jo tieto siitä, että itsellä on tietty geenimuutos, voi vaikuttaa haittojen ilmaantumiseen.

Strandbergin mielestä on todennäköistä, että tulevaisuudessa monien sisätautien hoitoja räätälöidään enenevästi potilaskohtaisesti. Tällä hetkellä esimerkiksi veren rasva-aineenvaihdunnan häiriöiden hoitoon tarkoitetuissa lääkkeissä valinnanvara on kuitenkin varsin kapea.

TPMP-testistä on hyötyä lasten leukemian hoidossa

Lasten leukemiaa hoidetaan 6-merkaptopuriinilla (6-MP). Kyseinen lääke hajoaa verta muodostavissa soluissa tiopuriinimetyylitransferaasin (TPMT) välityksellä. Henkilöillä, joilla ei perinnöllisistä syistä ole toimivaa TPMT-entsyymiä, saavat tavanomaisesta 6-MP-annoksesta vakavan luuydinlaman (Kanerva ja Backman 2008).

TPMT-aktiivisuutta vähentävät geenimuunnokset voidaan tutkia ennen 6-MP:n aloitusta. Näin lääkeannosta voidaan tarvittaessa pienentää, jolloin vältetään vähäiseen TPMT-aktiivisuuteen liittyvältä luuydinlomalta. Ennen hoidon aloitusta tehty TPMT-geenitestausta ei poista potilaan huolellisen seurannan tarvetta. Testauksesta ei ole hyötyä muiden haittavaikutusten, kuten maksahaittojen, ennakoinnissa.

Kuluttajille suunnattujen geenitestien tulkinta vaatii taitoa

– Yksilöllä tulisi olla oikeus halutessaan selvittää esimerkiksi lääkehaittoille altistavat geenimuutoksensa, toteaa Mikko Niemi. Jos ei testiä muuten saa, on vaihtoehtona testin tekeminen omakustanteisesti esimerkiksi verkon kautta.

Verkossa on tarjolla kirjava joukko erilaisia geenitestejä, joista osan tulokset ilmaistaan niin epämääräisesti, etteivät ne hyödytä lääkäriä lääkettä määrätessä. Erityisen tärkeänä Niemi pitää sitä, että potilas saa asianmukaisen tulkinnan geenitestin tulokselle.

– Jos geenitestin tehnyt potilas justeeraa lääkitystään omatoimisesti esimerkiksi väärinymmärryksen vuoksi, voivat seuraukset pahimmillaan olla kohtalokkaita, varoittaa Niemi.

Taulukossa 1 mainitut geenitestit ovat tarvittaessa saatavilla Suomessa julkisen terveydenhuollon kautta. Tällöin ne myös tulevat potilaalle verkkotestejä halvemmiksi.



Annikka Kalliokoski

LKT, kliinisen farmakologian erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

LISÄÄ AIHEESTA

Potilaiden ja lääkärien kokemuksia biosimilaarien käyttöönotosta

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/vain-verkossa/potilaiden-ja-laakarien-kokemuksia-biosimilaarien-kayttoonotosta)

Askarruttaako annosjakelu? -- Kysymyksiä ja vastauksia lääkkeiden annosjakelua koskien

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/vain-verkossa/askarruttaako-annosjakelu-kysymyksia-ja-vastauksia-laakkeiden-annosjakelua-koskien)

Klinikkaa mullistava lääkehoidon kehitys

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/palstat/klinikkaa-mullistava-laakehoidon-kehitys)

Hammasperäiset äkilliset infektiot ja mikrobilääkkeet sekä uudet Vältä viisaasti -suositukset

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/palstat/hammasperaiset-akilliset-infektiot-ja-mikrobilaakkeet-seka-uudet-valta-viisaasti-suositukset)

Haasteena allergeenivalmisteiden laatu

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/palstat/haasteena-allergeenivalmisteiden-laatu)